

**MEMORIA TRABAJO FIN DE GRADO  
GRADO DE MEDICINA**

**INMUNOGENICIDAD DE LA  
VACUNA FRENTE AL VIRUS DE LA  
HEPATITIS B EN PACIENTES CON  
ENFERMEDAD INFLAMATORIA  
INTESTINAL**

---



---

**Universidad de Valladolid**

**Alumna: Renée Olsen Rodríguez**

**Tutora: Cristina Hernán García**

**Curso académico 2016-2017**

**Convocatoria Junio 2017**

## RESUMEN

La colitis ulcerosa (CU) y la enfermedad de Crohn (EC) son patologías que se denominan conjuntamente enfermedad inflamatoria intestinal (EII). Su patogenia es poco conocida, pero si se sabe que hay una respuesta inmune frente a estructuras del tubo digestivo. El tratamiento se basa en disminuir esta inmunogenicidad administrando corticoides, inmunosupresores o terapias biológicas. Todas estas circunstancias favorecen las infecciones y reactivaciones por el virus de la hepatitis B (VHB). La prevalencia de la infección por VHB en personas con EII es similar a la población general. En la actualidad existe consenso sobre la necesidad de vacunar frente al VHB a las personas que sufran EII pero en la práctica clínica no se siguen unas pautas definidas. Además, se ha encontrado que la respuesta a la vacuna es menor que en la población general. Se han observado varios factores asociados con una menor eficacia de la vacuna como: edad avanzada, anti TNF $\alpha$  y el uso de varios inmunomoduladores. El objetivo principal de este estudio es conocer la tasa de respuesta de la vacuna frente a VHB recombinante con pauta normal (0-1-6 meses) o acelerada (0-1-2-12 meses) y dosis doble (40 mcg) en pacientes con EII, aceptando como respuesta positiva adecuada títulos de anticuerpos anti-HBs > 100 mUI/ml. Como objetivo secundario, se evalúa la posible asociación de distintos factores sobre la eficacia de la vacuna del VHB y qué variables pueden influir sobre su resultado. El estudio incluye a 141 pacientes con antecedentes personales de EII, incluyendo CU o EC, que han recibido la vacuna del VHB en la consulta de vacunación específica del Servicio de Medicina Preventiva y Salud Pública del Hospital Clínico Universitario de Valladolid. Tras realizar el análisis estadístico se encontró que la respuesta adecuada (anticuerpo anti-HBs >100 mUI/ml) frente a la vacuna del VHB en pacientes con EII fue superior frente a estudios previos similares (73,8%). Además aquellos que recibían tratamiento inmunosupresor respondían 5 veces menos a la vacuna que los que no lo recibían. También se encontró que la edad avanzada está relacionada con una peor respuesta a la vacuna. La media de edad de los respondedores a la vacuna era 5 años menor que la de los no respondedores (45 años frente a 50 años;  $p < 0.05$ ).

## ÍNDICE

<b>1. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>3</b>
<b>2. OBJETIVOS.....</b>	<b>5</b>
<b>3. MATERIALES Y MÉTODOS.....</b>	<b>6</b>
<b>4. RESULTADOS.....</b>	<b>8</b>
<b>5. DISCUSIÓN.....</b>	<b>12</b>
<b>6. CONCLUSIONES.....</b>	<b>17</b>
<b>7. BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>19</b>

## **1. INTRODUCCIÓN**

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) engloba a un conjunto de enfermedades inflamatorias que ocurren como consecuencia de una respuesta inmune anormal dirigida contra el tubo digestivo. Fundamentalmente son la colitis ulcerosa (CU) y la enfermedad de Crohn (EC). Unos 2 millones de personas sufren de EII en Europa. (1)

La EII ha experimentado un marcado aumento de su prevalencia en nuestro país en los últimos años. Se ha documentado un aumento de la tasa de incidencia bruta por 100.000 habitantes desde un 4,08 en el periodo 1954-1993 a un 23,09 en el periodo 1994-2006, siendo este aumento más marcado en la colitis ulcerosa (CU) que en la enfermedad de Crohn. (2) Esto hace que sean enfermedades cada vez sea más importantes en la práctica clínica sin que exista aún un tratamiento curativo definitivo.

Son muchos los aspectos desconocidos de su etiología y patogenia. Existen claras evidencias de que hay una susceptibilidad genética y una fuerte asociación familiar. El factor de riesgo más importante para sufrir EII es tener un familiar afectado. (2) En condiciones fisiológicas, hay un estado de equilibrio inflamatorio en la luz intestinal. Se trata de un lugar donde coinciden los antígenos procedentes de la dieta con la flora intestinal. Estos antígenos no deben ser interpretados como una amenaza por parte de nuestro sistema inmune pero, a su vez, el sistema debe conservar la capacidad de reconocer a los patógenos para desencadenar una respuesta inmune efectiva. Este equilibrio se encuentra muy regulado por factores proinflamatorios y antiinflamatorios. La enfermedad aparece cuando se produce una alteración de este estado controlado de inflamación en personas con susceptibilidad genética.(3)

La prevalencia de la infección por virus de la hepatitis B (VHB) en personas con EII es similar a la población general. (4) Es de vital importancia conocer que la EII es un factor de riesgo para las reactivaciones y hepatitis fulminantes por VHB.(5) Esto es debido tanto por las alteraciones inmunológicas que causan la propia enfermedad como por los tratamientos inmunomoduladores que se utilizan para controlarla. En los últimos años se usan cada vez más

tratamientos inmunosupresores como azatioprina/6-mercaptopurina y terapias biológicas, y además de manera más precoz. (4) Por otra parte, estos pacientes son sometidos a múltiples técnicas endoscópicas para su diagnóstico, junto con cirugías de carácter terapéutico. Se estima que un 70% de los pacientes con EC, tras 20 años de evolución, habrán requerido algún tipo de intervención quirúrgica. (2) Todas estas circunstancias aumentan el riesgo de desarrollar enfermedades por VHB.

Alrededor de 350 millones de personas en todo el mundo tienen hepatitis crónica por VHB. (4) Según la OMS, 686.000 personas mueren cada año como consecuencia de la hepatitis B, incluyendo cirrosis y cáncer hepático. Desde 1982, se incluye la vacuna del VHB en los calendarios de vacunación pediátricos en 177 países. (6) La OMS recomienda administrar la vacuna universal a todos los recién nacidos mediante la vacuna recombinante de 3 dosis (0, 1, 6) por vía intramuscular. Además, recomienda vacunarse de manera universal a adolescentes no vacunados previamente y de manera selectiva a determinados grupos de riesgo. (6)

Según las guías establecidas en el *“Second European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease”* se debe estudiar a todos los pacientes con EII para descartar VHB determinando: AgHBs, antiHBs y anti-HBc y, en aquellos en los que la serología sea negativa, recomienda vacunar. Además recomienda medir los niveles de anti-HBS tras la vacuna y monitorizarlo en pacientes en riesgo. (7)

En la actualidad existe consenso sobre la necesidad de vacunar del virus de la hepatitis B (VHB) a las personas que sufran enfermedad inflamatoria intestinal pero en la práctica clínica no se siguen unas pautas definidas. (8). Cada autor difiere en el momento exacto de hacerlo. Algunos defienden que debe de ser una vez hecho el diagnóstico y antes de comenzar el tratamiento inmunosupresor (4) mientras que otros dicen que puede administrarse una vez comenzado el tratamiento. (9)

La vacuna frente al VHB administrada a la población general sigue una pauta de triple dosis y es suficiente para desarrollar protección frente a VHB en un 95% en niños y adolescentes y en el 90% de los adultos. (10)

En diversos estudios realizados se ha encontrado que la tasa de respuesta efectiva frente a la vacuna del VHB en pacientes con EII es menor que en la población general. Recogen tasas de respuestas en torno a un 76% (Altunöz et al.), 59% (Gisbert et al.) y 50,6% (Cossio-Gil).

La OMS establece como marcador fiable de protección frente a la infección por VHB unos títulos de anticuerpos anti-HBs  $>10$  UI/mL en la población general. (11) Puede que en los pacientes con EII estos niveles no sean suficientes para obtener una respuesta efectiva.

Se han probado varias pautas en estos pacientes y como única conclusión se ha obtenido que el protocolo de doble dosis se asocia a una mayor inmunogenicidad. (12)

Analizando la literatura, existen factores que pueden influenciar la inmunogenicidad de la vacuna. Se ha observado relación entre una menor eficacia de la vacuna y factores como edad avanzada, el uso de anti TNF $\alpha$  y de varios inmunomoduladores. La información sobre este tema es escasa y poco concluyente.

## **2. OBJETIVOS**

El principal objetivo de este estudio es conocer la inmunogenicidad de la vacuna del VHB recombinante con diferentes pautas y dosis doble (40 mcg) en pacientes con EII, aceptando como respuesta positiva adecuada títulos de anticuerpos anti-HBs  $> 100$  mUI/mL.

Como objetivo secundario, se evalúa la posible asociación de distintos factores sobre la respuesta de la vacuna del VHB.

### **3. MATERIALES Y MÉTODOS**

#### **POBLACIÓN DE ESTUDIO**

El estudio estaba formado por pacientes con antecedentes personales de enfermedad inflamatoria intestinal (EII), incluyendo colitis ulcerosa (CU) o enfermedad de Crohn (EC), que habían recibido la vacuna del Virus de la Hepatitis B (VHB) en la consulta de vacunación específica del Servicio de Medicina Preventiva y Salud Pública del Hospital Clínico Universitario de Valladolid (HCUV).

Criterios de inclusión: pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal mayores de 18 años que habían sido vacunados para el VHB, que habían completado la pauta de vacunación y que habían realizado el control serológico posterior. Se incluyeron también aquellos pacientes que tenían antecedentes de vacunación pero cuyos anticuerpos anti-HBs eran menores de 10 mUI/ml y fue necesaria revacunación.

Criterios de exclusión: pacientes con historia previa de diagnóstico y tratamiento de VHB, embarazadas, pacientes con patología concomitante que cause inmunodeficiencia, VIH, enfermedad renal crónica y cirrosis.

#### **DISEÑO DEL ESTUDIO**

Estudio retrospectivo y observacional de 141 pacientes del Hospital Clínico Universitario. Los pacientes del estudio habían sido diagnosticados de EII bajo criterios clínicos, endoscópicos y radiológicos por el Servicio de Digestivo del HCUV. Fueron identificados e introducidos en el estudio en las consultas de Medicina Preventiva entre los años 2013 hasta la actualidad.

Las variables recogidas de las historias incluían información demográfica como edad y género, además de la presencia o no de patología concomitante, consumo de alcohol y tabaco, o de enfermedad por VHC. Se recogieron también características como el tipo de EII y la localización predominante, la fecha de inicio y duración de la enfermedad en años, junto con el tratamiento que seguían (esteroides, inmunomoduladores, terapia biológica, combinación

de fármacos o sin tratamiento), la duración y el tipo de medicamento. Otras variables recogidas fueron la fecha de vacunación, historia de infección por VHB en el pasado, la pauta de vacuna administrada junto con el tipo de vacuna, los ciclos requeridos, si el paciente era respondedor o no y si la vacunación fue completada.

## PROGRAMA DE VACUNACIÓN

Los pacientes fueron vacunados contra VHB con una de las siguientes pautas: pauta normal (0, 1, 6 meses), pauta rápida (0, 1, 2, 6-12 meses) o recuerdo. Los tipos de vacunas administrados fueron Engerix 20 doble (20 µg de AgHBs, dos viales monodosis de 1.0 mL) y HB Vaxpro 40 (40 µg de AgHBs), vía intramuscular. A los pacientes no respondedores se les administró un segundo ciclo con la misma pauta y la misma dosis.

Se realizó una analítica de sangre a todos los pacientes en la primera consulta de Medicina Preventiva. La serología incluía niveles de antígeno de superficie del VHB (AgHBs), anticuerpo contra antígeno del core (anti HBc) y anticuerpo contra la proteína de superficie del VHB previo a la vacuna (anti HBs pre).

La evaluación de la respuesta a la vacuna (variable dependiente) se realizó midiendo los títulos de antiHBs 4-8 semanas tras la última dosis de la vacuna. De acuerdo con la OMS, en nuestro estudio consideramos respuesta protectora a aquel que alcanza títulos anticuerpos antiHBs > 10 IU/mL (definición estándar de seroconversión) (8) y respuesta positiva adecuada completa anticuerpos antiHBs > 100 mIU/mL.

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO

En el análisis descriptivo, se calcularon medias y desviaciones típicas o medianas y rangos para las variables cuantitativas. Para variables categóricas se aportó n y porcentaje. En el análisis bivalente se utilizó la prueba de Chi-Cuadrado para la búsqueda de asociación entre variables categóricas y la prueba T-Student para variables categóricas con variables continuas.



Se realizó una regresión logística binaria para buscar variables predictoras de la respuesta adecuada a la vacunación. Se consideró nivel de significación estadística  $p < 0.05$ .

La base de datos fue aportada por el Servicio de Medicina Preventiva y Salud Pública del Hospital Clínico Universitario de Valladolid. El análisis estadístico descriptivo e inferencial fue realizado usando el paquete estadístico SPSS 23 (SPSS Software Inc., Chicago, Illinois, EEUU).

## ASPECTOS ÉTICOS

Este estudio se realizó de acuerdo con la declaración de Helsinki y la ley de protección de datos vigente en la actualidad. Se pidió consentimiento informado verbal del paciente para la realización del estudio, la extracción de sangre y la vacunación, de acuerdo con la práctica clínica habitual. Se obtuvo consentimiento del Comité de Ética del Área de Salud Este de Valladolid (CEIC).

## 4. RESULTADOS

### CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES

Fueron evaluados un total de 141 pacientes con EII de los que 62 (44%) tenían CU y 79 (56%) tenían EC. La media de edad de los pacientes es  $46,8 \pm 12,1$  años. Setenta y nueve eran varones (56%) frente a 62 (44%) mujeres. La media de duración de la enfermedad es de  $9,2 \pm 7,9$  años. Las características demográficas de los pacientes junto con las localizaciones de EC y CU se encuentran reflejadas en la Tabla 1.

Características generales de los pacientes	Total
Edad media (DE, años)	46,8 (12,1)
Sexo, n (%)	
Varones	79 (56%)
Mujeres	62 (44%)
Tipo de EII, n (%)	
CU	62 (44%)
EC	79 (56%)
Localización de CU, n (%)	
Distal	44 (31,2%)
Extensa o pancolitis	18 (12,8%)
Localización de EC, n (%)	
Ileal	51 (36,2%)
Cólica	7 (5%)
Ileocólica	15 (10,6%)
Gastrointestinal alta	1 (0,7%)
Duración de la enfermedad, media (DE)	9,2 (7,9)
Patología concomitante	39 (27,5%)
Tabaquismo	26 (18,4%)

Tabla 1. Características de los pacientes

## TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

El número de pacientes tratados con esteroides fue de 19 (13,5%), mientras que 29 (20,6%) pacientes fueron tratados con inmunomoduladores. De esos 29 pacientes, 27 recibían azatioprina/6-mercaptopurina. Por otro lado, 20 (14,2%) recibieron terapias biológicas, de ellos 13 pacientes recibieron Infliximab y 7 pacientes Adalimumab. La mayor parte de los pacientes fue tratado con una combinación de fármacos, 50 (35,5%). Había 23 (16,3%) pacientes que no recibían tratamiento. Por lo tanto, en el momento de la vacunación un 83,7% recibían tratamiento. En la tabla 2 se resumen con más detalle estos resultados.

Tratamiento de EII en el momento de la vacunación	
	n (%)
Sin tratamiento	23 (16,3%)
Corticoides	19 (13,5%)
Inmunomoduladores	29 (20,6%)
AZA/6-mercaptopurina	27 (19,1%)
Metrotexato	2 (1,4%)
Terapia biológica	20 (14,2%)
Infliximab	13 (9,2%)
Adalimumab	7 (5%)
Combinación de fármacos	50 (35,5%)
Corti+IMM	23 (16,3%)
Corti+IMM+TB	16 (11,3%)
Cuaquier fármaco	11 (7,9%)

Tabla 2. Tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal

## VACUNACIÓN FRENTE AL VHB

Todos los pacientes del estudio fueron vacunados para VHB. Del total de 141 pacientes, 109 (77,3%) habían seguido una pauta normal (0, 1 ,6) mientras que solo 15 pacientes (10,6%) habían seguido una pauta rápida (0, 1, 2, 6-12). Había 17 (12,1%) pacientes que habían recibido una dosis de recuerdo.

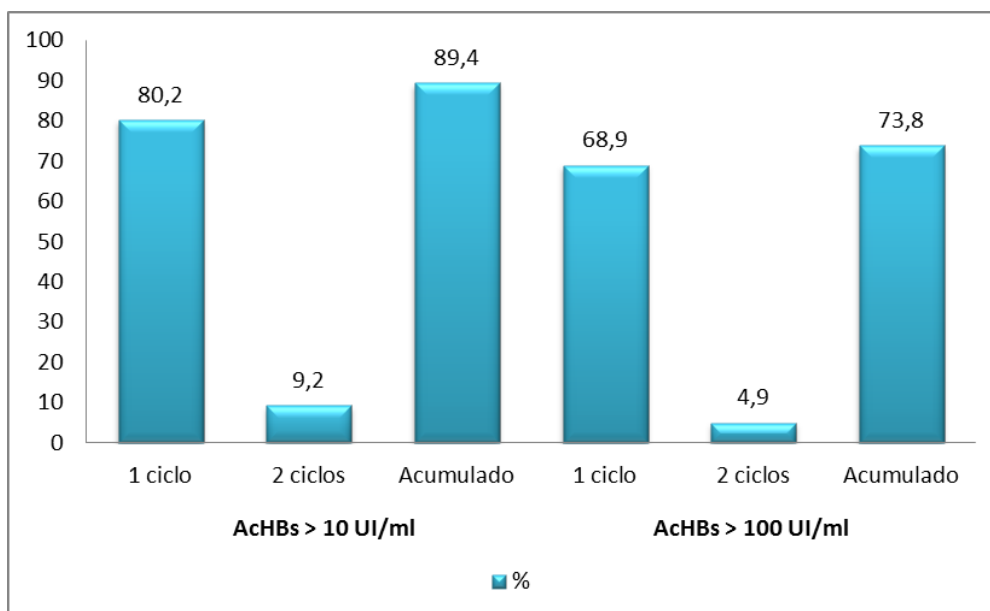
En cuanto al tipo de vacuna, 114 (80,9 %) pacientes recibieron HB Vaxpro 40 y 27 pacientes (19,1 %) recibieron Engerix 20 doble.

## RESPUESTA DE LOS PACIENTES FRENTE A LA VACUNA

Se obtuvo una respuesta vacunal protectora (anticuerpo HBs >10 mUI/mL) de un 89,4% global. Con la administración de un primer ciclo se obtuvo una respuesta en un 80,2% de los pacientes y, con la administración de un segundo ciclo, se rescató a un 9,2% de los pacientes.

Del mismo modo, con la administración de un primer ciclo se obtuvo que un 68,9% de los pacientes desarrollaban títulos de anticuerpos por encima de 100 mUI/mL, considerándose una respuesta positiva adecuada. Tras un segundo

ciclo, este porcentaje aumentaba un 4,9%, alcanzando una respuesta global de 73,8%. Gráfica 1.



Gráfica 1. Inmunogenicidad de la vacuna frente al VHB en pacientes con EII

En el análisis bivariante se evaluó la asociación de ciertas variables sobre la respuesta de la vacuna del VHB. La distribución de las variables de estudio se recoge en la tabla 3. Como se puede observar, se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre respondedor (anticuerpo HBs >100 mUI/mL y no respondedor según la edad de los pacientes, así la media de edad de los respondedores fue 5 años menor que la de los no respondedores (45 años frente a 50 años;  $p<0.05$ ).

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ser respondedor (anticuerpos anti-HBs >100 mUI/mL y no ser respondedor según el sexo de los pacientes, el tipo de enfermedad inflamatoria intestinal, duración de la enfermedad, tratamiento administrado, tipo de vacuna, pauta de vacuna y el número de ciclos de vacunación.

CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES		AcHBs<100 UI/L	AcHBs>100UI/L	p
Edad media (DE, años)		50,78 (11,75)	45,48 (11,98)	<0,05
Sexo, n (%)	Varones	23 (62,2%)	56 (53,8%)	NS
	Mujeres	14 (37,8%)	48 (46,2%)	
Tipo de EII				NS
	CU	17 (45,9%)	45 (43,3%)	
	EC	20 (54,1%)	59 (56,7%)	
Duración de la enfermedad, mediana (rango), años		9,14	9,27	NS
Sin tratamiento		3 (8,1%)	20 (19,2%)	NS
Corticoides		5 (13,5%)	14 (13,5%)	
IMM		8 (21,6%)	21 (20,2%)	
TB		7 (19,8%)	13 (12,5%)	
Combinación de fármacos		14 (37,8%)	36 (34,6%)	

Tabla 3. Eficacia de la vacunación contra el VHB según los datos clínicos y según la presencia de tratamiento inmunomodulador

En el análisis multivariante, la edad y recibir tratamiento con inmunosupresores fueron los únicos factores predictores de la respuesta adecuada (anti-HBs >100 UI/ml). La tasa de respuesta fue mayor en pacientes de menor edad (Odds Ratio (OR), 0,96; 95% CI, 0,93-0,99;  $p<0.05$ ). Aquellos que recibían tratamiento inmunosupresor respondían 5 veces menos a la vacuna que los que no lo recibían. (OR, 5,25, 95% CI, 1,22-22,5;  $p<0,05$ ) El modelo de regresión logística incluyó las siguientes variables: edad, sexo, tipo de enfermedad inflamatoria intestinal y tipo de tratamiento. Tabla 4.

	p	Odds ratio	95% CI
Edad	0,013	0,958	0,93-0,99
Sexo	0,373	0,695	0,31-1,55
Crohn	0,64	1,217	0,53-2,77
Inmunosupresores	0,026	5,249	1,22-22,5

Tabla 4. Asociación de diferentes factores con la respuesta a la vacuna

## 5. DISCUSIÓN

En nuestro estudio se evaluaron 141 pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII). Cabe tener en cuenta que en nuestro medio, la colitis ulcerosa

(CU) es más prevalente, aunque la incidencia de la enfermedad de Crohn (EC) esta en aumento. Sin embargo, encontramos en el estudio un predominio de la EC frente a la colitis ulcerosa CU.

La media de edad de nuestra muestra es joven, 47 años, y la edad de diagnóstico de la enfermedad es bastante variable. Algunos habían sido diagnosticados hace más de 15 años mientras que otros presentaban un diagnóstico bastante reciente con una media de 3 años. La máxima incidencia de la EII en la población general aparece entre los 20-30 años. (2) En nuestra muestra existe un ligero predominio del sexo masculino (56%) frente al femenino (44%). En la población general, la distribución por sexos era similar. (2)

El tratamiento utilizado en la EII es un tratamiento escalonado. En función de la progresión y de los brotes de la enfermedad se van añadiendo fármacos al paciente, que acaba tomando varios medicamentos. Este hecho puede dificultar el análisis de posibles asociaciones de fármacos con la respuesta a la vacuna del VHB. En nuestro estudio, el tratamiento que recibían los pacientes en el momento que llegaban a la consulta de Medicina Preventiva se utilizó para agrupar a los pacientes en tres categorías: un primer grupo estaba formado por aquellos que no recibían tratamiento; en un segundo lugar, se encontraban aquellos que tomaban tratamiento inmunosupresor es decir, corticoesteroides e inmunomoduladores; y el tercer grupo estaba formado por aquellos que recibían tratamiento biológico. La mayoría de nuestros pacientes fueron vacunados una vez iniciado el tratamiento (solo un 16,3% sin tratamiento), por lo que en nuestra muestra es complicado encontrar diferencias estadísticamente significativas en relación con el momento de vacunación.

Respecto a la vacunación frente al VHB, la OMS recomienda una pauta normal (0, 1, 6 meses) en la población general con dosis de 20 mcg. No obstante, no existe consenso respecto a la pauta que se debe utilizar en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal. Algunos autores recomiendan una pauta normal mientras otros recomiendan una pauta rápida (0, 1, 2). En nuestro caso,

se ha utilizado una pauta normal (0, 1, 6) en la mayoría de pacientes (77,3%) con dosis doble de la administrada a la población general (40 mcg).

En relación a este hecho, estudios más antiguos defendían utilizar una dosis simple (20 mcg) y en caso de no obtener respuesta, administrar un segundo ciclo (revacunación). Un estudio realizado por Cossio-Gil et al. (6) analizó los efectos de una segunda vacunación. Encontraron que aquellos que no respondían en un primer ciclo, respondían en un 50% a un segundo ciclo.

Analizando la literatura encontramos un estudio realizado por Gisbert et al. (13) en el que se compara la efectividad del protocolo estándar de vacunación (Engerix-B 20 mcg pauta normal) frente a pauta rápida (0, 1, 2) con doble dosis (40 mcg). Se obtuvo que la respuesta era mayor en los pacientes vacunados con doble dosis y pauta rápida frente a los que recibieron la dosis estándar (75% de respuesta frente a un 41%). Asimismo, las Guías de la Organización Europea de Crohn y Colitis Ulcerosa recomiendan administrar una pauta rápida con doble dosis seguido de revacunación con la misma pauta rápida doble en caso de no responder a un segundo ciclo. (12)

La OMS establece como marcador fiable de protección frente a la infección por VHB unos títulos de anticuerpos anti-HBs  $>10$  mUI/mL. (11) Según Sociedades Científicas y estudios realizados en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal tratados con inmunosupresores, se recomienda alcanzar títulos de anticuerpos anti-HBs  $>100$  mUI/mL. (13) Un estudio publicado por Altunoz et al. (14) redefinían los niveles de anticuerpos que consideraban una respuesta adecuada a  $>100$  mUI/mL.

En la población general, aunque los niveles de anticuerpos desciendan por debajo de 10 mUI/mL, no es frecuente que aparezca infección por VHB. No ocurre de la misma forma en pacientes inmunocomprometidos, en los que si se han documentado infecciones en aquellos cuyos títulos de anticuerpos habían disminuido por debajo de 10 mUI/mL. (13) Por lo tanto, concluimos que la respuesta positiva adecuada en estos pacientes debe ser  $> 100$  mUI/mL. Basándose en esta evidencia, en el Reino Unido se ha redefinido el nivel de seroprotección frente a la infección por VHB en  $>100$  mUI/mL. (8)

En la población general, no es necesario revisar los títulos de anticuerpos tras la vacunación. (4) En cambio, la literatura recoge la necesidad de revisar los títulos de anticuerpos uno o dos meses tras la administración de la última dosis en pacientes inmunocomprometidos, como es el caso de los pacientes de EII. (15) Esta descrita una pérdida de la seroprotección después de la vacunación del 18% de los pacientes por año. (16) Otros estudios contemplan la necesidad de una evaluación anual de los niveles de anticuerpos aunque reconocen la falta de evidencia sobre este aspecto y la necesidad de continuar investigando. (7)

Revisando la literatura encontramos que la respuesta de la vacuna frente al VHB en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal es menor que la respuesta encontrada en la población general.

En nuestro estudio obtuvimos una respuesta a la vacuna frente al VHB en pacientes con EII superior a la respuesta recogida en la literatura. Obtuvimos una respuesta positiva adecuada ( $>100$  mUI/mL) en un 73,8% de los pacientes. Con la administración de un primer ciclo se obtuvo una respuesta en un 68,9 % de los pacientes y, con la administración de un segundo ciclo, se rescató a un 9,2% de los pacientes. Además, obtuvimos títulos de anticuerpos anti-HBs  $>10$  mUI/mL con un primer ciclo en un 80,2 % de los pacientes y con un segundo ciclo en un 9,2%, obteniendo una respuesta protectora global de 89,4 %. Esto supone una novedad frente a estudios consultados en los que las respuestas eran menores. Por ejemplo, Altunoz et al. (14) obtiene una respuesta del 76% considerando respuesta positiva a  $>10$  mUI/mL. Asimismo, Cossio-Gil obtienen una respuesta del 50,6%, llegando hasta un 66,8% tras la revacunación.(6)

El mayor estudio realizado hasta el momento sobre la vacunación del VHB en EII fue realizado por Gisbert et al. Utilizan una pauta rápida (0, 1, 2) doble dosis. En este estudio se obtiene una respuesta  $> 10$  mUI/mL en un 59% de los pacientes y  $>100$  mUI/mL en un 39%. Concluyen que la respuesta, incluso utilizando doble dosis, continua siendo baja. (11)

Chaparro et al. (8) evaluaron la eficacia de la vacuna frente al VHB con una pauta rápida (0, 1, 2) de doble dosis en pacientes con EII. Un 60% obtienen  $> 10$  mUI/mL mientras que solo un 34% obtienen títulos de AC  $>100$  mUI/mL.



Otro estudio reciente en el que se utilizó pauta normal con dosis simple obtiene que un 56,8% de los pacientes desarrolla títulos de anticuerpos anti-HBs >10 mIU/mL y un 40% >100 mIU/mL. (12)

Cabe tener en cuenta que la respuesta a la vacuna en la población general va disminuyendo con la edad. Por encima de 40 años se encuentran tasas de respuesta por debajo del 90% y los mayores de 60 años solo alcanzan concentraciones de anticuerpos protectores en un 75% de los casos. (10) Debido a que la media de edad de nuestros pacientes fue de 47 años, si comparamos la respuesta que hemos obtenido con la esperable teniendo en cuenta la edad, ambos niveles son próximos. Es decir, la respuesta obtenida en nuestro estudio es similar a la que esperaría encontrar en población sana.

Existen una serie de factores que pueden influir en la respuesta a la vacuna frente al VHB. Tras realizar el análisis estadístico, encontramos que aquellos pacientes de mayor edad respondían peor a la vacuna (45 frente a 50 años,  $p < 0,05$ ). Es decir, la edad media de los pacientes respondedores era 5 años menor que la de los no respondedores

Analizando la literatura, encontramos que Vida Pérez et al. (1) concluyen también que la edad es un factor que modifica la respuesta a la vacuna. Obtienen que los pacientes más jóvenes responden en mayor proporción que los de más edad (30,9 frente a 39,9 años;  $p < 0,001$ ). Gisbert et al. (11) obtienen que los respondedores (>10 mIU/mL) eran más jóvenes que los no respondedores (41 frente a 48 años;  $P < 0,001$ )

Es probable que esta menor respuesta asociada a la edad se deba al proceso de inmunosenescencia. Conforme pasan los años, se produce la involución tímica con una disminución de precursores de linfocitos T; los linfocitos B se van a ver modificados, al igual que la síntesis de citocinas.

Las terapias inmunosupresoras y biológicas utilizadas en este tipo de paciente son un factor que puede estar asociado a una menor respuesta a las vacunas. En el modelo de regresión lineal obtuvimos que el tratamiento con inmunosupresores (incluidos inmunomoduladores y corticoesteroides a dosis mayores de 20 mg/día) era un factor de riesgo para no responder a la vacuna.

Es decir, aquellos tratados con inmunosupresores tenían 5 veces más riesgo de no responder a la vacuna que los que no recibían este tratamiento. Nuestro estudio contaba con una muestra pequeña de personas tratadas con anti TNF (20 pacientes), por lo que el bajo poder estadístico puede explicar esta falta de diferencias estadísticamente significativas. En cambio, Gisbert et al., los cuales contaban con 42 pacientes tratados con antiTNF, encuentran que aquellos pacientes tratados con este tipo de medicamento responden peor a la vacuna frente a los que no lo (46% vs 62%;  $p>0,05$ ). Este hallazgo fue confirmado por el análisis multivariante. Por consiguiente, recomiendan la vacunación antes del inicio del tratamiento con antiTNF.

Asimismo, el hecho de que nuestro estudio haya obtenido tasas de respuesta tan elevadas, hace más difícil encontrar asociación entre los no respondedores y los distintos factores que hemos analizado, como el tratamiento con anti TNF. Por lo que sería necesario aumentar el tamaño muestral.

Como posibles limitaciones se contempla una elevada representación de pacientes tratados con una combinación de fármacos actualmente y a lo largo de la historia de su enfermedad. Este es un hecho muy presente en este tipo de pacientes, pues su tratamiento va modificándose a medida que se exacerba o remite. Este hecho dificulta encontrar asociaciones entre tratamientos y respuesta a la vacuna.

Por último, este es un problema que en el futuro puede que cambie puesto que las generaciones más jóvenes estarán vacunadas desde el nacimiento y presentarán protección frente al VHB antes de desarrollar la enfermedad. Pero consideramos establecer programas de vacunación específicos en este tipo de pacientes y asegurar una adecuada respuesta frente a hepatitis B a lo largo de la vida del paciente.

## **6. CONCLUSIONES**

1. La respuesta positiva adecuada (anticuerpos anti-HBs  $>100$ ) frente a la vacuna del VHB en pacientes con EII fue superior frente a estudios

previos similares (73,8%). La repuesta protectora (Ac HBs>10 mUI/mL) frente a la vacuna de VHB fue de un 89,4%.

2. La pauta con dosis dobles (40 mcg) frente a la dosis normal utilizada en la población sana ha demostrado obtener tasas de respuesta más altas.
3. El tratamiento inmunosupresor disminuye la respuesta a la vacuna. (OR, 5,25, 95% CI, 1,22-22,5;  $p<0,05$ ). Aquellos que recibían tratamiento inmunosupresor respondían 5 veces menos a la vacuna que los que no lo recibían.
4. La edad avanzada está relacionada con una peor respuesta a la vacuna. La media de edad de los respondedores a la vacuna (anti-HBs > 100 UI/L) era 5 años menor que la de los no respondedores (45 años frente a 50 años;  $p<0.05$ ). Por esta razón, podría ser beneficioso vacunar a los pacientes de enfermedad inflamatoria intestinal lo antes posible y previamente a comenzar el tratamiento con inmunosupresores.

## 7. BIBLIOGRAFÍA

1. Vida Pérez L, Gómez Camacho F, García Sánchez V, Flores I, M.a E, Castillo Molina L, et al. Eficacia de la vacuna contra el virus de la hepatitis B en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal. *Med Clínica*. :331–5.
2. Farreras-Rozman. *Medicina Interna*. Volumen I. 17º edición. Elsevier. Barcelona. 2012
3. Marín AC, Gisbert JP, Chaparro M. Immunogenicity and mechanisms impairing the response to vaccines in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol WJG*. 2015 Oct 28;21(40):11273–81.
4. Gisbert JP, Chaparro M, Esteve M. Review article: prevention and management of hepatitis B and C infection in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011 Mar;33(6):619–33.
5. Millonig G, Kern M, Ludwiczek O, Nachbaur K, Vogel W. Subfulminant hepatitis B after infliximab in Crohn's disease: Need for HBV-screening? *World J Gastroenterol WJG*. 2006 Feb 14;12(6):974–6.
6. Cossio-Gil Y, Martínez-Gómez X, Campins-Martí M, Rodrigo-Pendás JÁ, Borruel-Sainz N, Rodríguez-Frías F, et al. Immunogenicity of hepatitis B vaccine in patients with inflammatory bowel disease and the benefits of revaccination. *J Gastroenterol Hepatol*. 2015 Jan;30(1):92–8.
7. Rahier JF, Magro F, Abreu C, Armuzzi A, Ben-Horin S, Chowers Y, et al. Second European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2014 Jun;8(6):443–68.
8. Carrera E, Manzano R, Garrido E. Efficacy of the vaccination in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2013 Mar 7;19(9):1349–53.
9. Ben Musa R, Gampa A, Basu S, Keshavarzian A, Swanson G, Brown M, et al. Hepatitis B vaccination in patients with inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol WJG*. 2014 Nov 7;20(41):15358–66.
10. Mast EE, Margolis HS, Fiore AE, Brink EW, Goldstein ST, Wang SA, et al. A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) part 1: immunization of infants, children, and adolescents. *MMWR Recomm Rep Morb Mortal Wkly Rep Recomm Rep*. 2005 Dec 23;54(RR-16):1–31.
11. Gisbert JP, Villagrasa JR, Rodríguez-Nogueiras A, Chaparro M. Efficacy of hepatitis B vaccination and revaccination and factors impacting on response in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2012 Oct;107(10):1460–6.

12. Cekic C, Aslan F, Krc A, Gümüs ZZ, Arabul M, Yüksel ES, et al. Evaluation of factors associated with response to hepatitis B vaccination in patients with inflammatory bowel disease. *Medicine (Baltimore)*. 2015 Jun;94(22):e940.
13. Gisbert JP, Menchén L, García-Sánchez V, Marín I, Villagrasa JR, Chaparro M. Comparison of the effectiveness of two protocols for vaccination (standard and double dosage) against hepatitis B virus in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012 Jun;35(12):1379–85.
14. Altunöz ME, Senateş E, Yeşil A, Calhan T, Ovünç AOK. Patients with inflammatory bowel disease have a lower response rate to HBV vaccination compared to controls. *Dig Dis Sci*. 2012 Apr;57(4):1039–44.
15. Sánchez-Tembleque MD, Corella C, Pérez-Calle JL. Vaccines and recommendations for their use in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2013 Mar 7;19(9):1354–8.
16. Gisbert JP, Villagrasa JR, Rodríguez-Nogueiras A, Chaparro M. Kinetics of anti-hepatitis B surface antigen titers after hepatitis B vaccination in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2013 Mar;19(3):554–8.